

HCV 撲滅に向けた薬物使用者および MSM における HCV 感染の疫学的分子生物学的検討 (中間報告)

研究代表者 田中 純子¹⁾
研究協力者 Zayar Phy¹⁾, Ko Ko¹⁾, 杉山 文¹⁾, 秋田 智之¹⁾, 高橋 和明¹⁾,
田中 聡司²⁾, 阪森 亮太郎²⁾

¹⁾ 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

²⁾ 国立病院機構大阪医療センター消化器内科

研究要旨

WHO が 2030 年までに HCV Elimination を目標として掲げるなか、日本では DAA 治療が開始された 2014 年以降も C 型急性肝炎の届出件数は年間 20-40 件で推移しており HCV 撲滅を阻む課題となっている。全国調査の結果から、一般集団の新規感染は極めて低い値となっている一方、静脈薬物使用者(PWID: People who inject drugs)および MSM(Men who have Sex with Men)の新規感染者が依然として目立つが、その実態は不明である。

本研究では、PWID と MSM を含めた HCV の感染伝播の実態を明らかにするため、国立病院機構大阪医療センター消化器内科と共同で、同科受診歴のある HCV 感染者の保存血清を用いて検討した。

対象は 2009 年 1 月から 2023 年 2 月までの期間中に、国立病院機構大阪医療センター消化器内科で診療を受けた HCV 感染者とした。

- ① 2022 年 6 月から 2023 年 2 月までの期間中に同科を受診した HCV 患者から、文書による研究への参加同意を得て HCV 治療開始前の血清を採取した。
- ② 2022 年 6 月時点で継続受診していないが過去の血清が保存されている HCV 患者については、オプトアウト手続きにより、HCV 治療開始前の保存血清を本研究のために用い手検討を行った。

①②の対象者のうち、PWID・MSM のいずれか、あるいは両方に該当する HCV 患者については、全例リクルートし、62 人が登録された。PWID・MSM のいずれにも該当しない HCV 患者については、42 人を無作為にリクルートし、合計 104 人の HCV 治療開始前の血清試料および臨床情報を収集した。

対象者は、以下の 4 群に分類した。

Non-MSM & PWID 群	N=26
MSM & PWID 群	N=14
MSM & Non-PWID 群	N=22
Non-MSM & Non-PWID 群	N=42

広島大学において、保存血清から HCV を抽出し、HCV-Core 領域（576 塩基）の塩基配列をダイレクトシーケンス法で決定し、系統樹解析により HCV 感染の疫学的分子生物学的検討を行った。

本研究は、広島大学疫学倫理審査委員会および国立病院機構大阪医療センター倫理審査委員会の承認を得て行った（第 E-2634、E2022、21121）。

その結果、以下の結果を得た。

1. 104 検体中、94 検体の Genotype を決定した。Non-MSM & PWID 群 (N=26) では、HCV genotype 2a (58%) が最も多く、次いで 2b (23%)、1b (19%)であった。
MSM & PWID 群(N=11)、MSM & Non-PWID 群(N=17)、 Non-MSM & Non-PWID 群(N=40) では、いずれも 1b の頻度が最も高く、それぞれ 82%、53%、73%であった。
HCV genotype 2c は、MSM 集団にのみ確認され 10.7%を占めた (MSM & PWID 群では 9%、MSM & Non-PWID 群では 12%)。
2. 系統樹解析の結果、Genotype 1b において、MSM & Non-PWID 群と Non-MSM & Non-PWID 群から分離された HCV の塩基配列は、相対的に一致度が低かった。一方で、MSM & PWID 群と MSM & Non-PWID 群、すなわち静脈薬物使用の有無に関わらず MSM 集団では、感染クラスターを形成したと考えられた。
3. PWID 集団では、Non-MSM & PWID 群において genotype 2a, 2b の頻度が他群より高いことが特徴的であったが、MSM か否かに関わらず形成されたクラスターはいずれの Genotype 内にも認められなかった。

以上より、

MSM 集団では、静脈薬物使用の有無に関わらず同一クラスターを形成した一方で、PWID 集団では MSM か否かに関わらず形成されたクラスターは認められなかったことから、HCV の感染経路を決定づける因子として「MSM か否か」は「静脈薬物使用有無」よりも優先される因子と考えられた。

今回の調査は限られた地域、対象数ではあるものの、我が国では MSM の静脈薬物使用者集団と、Non-MSM の静脈薬物使用者集団では、異なる HCV 感染伝播ルートを共有しているものと推察された。HCV 撲滅に向け、PWID のみならず、MSM 集団をキー集団として、新規感染予防対策を講じていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

Although World Health Organization (WHO) has set the goal of hepatitis C virus (HCV) elimination by 2030, the number of reported cases of acute hepatitis C has remained 20-40 cases per year since 2014, when DAA treatment was started in Japan (1). Moreover, the actual situation is unknown for people who inject drugs (PWID) and men who have sex with men (MSM) populations in Japan. The route of transmission among them is unclear and complicated due to potential cross-influence of risk behaviors (2). Therefore, this study aimed to examine the potential existence of cross-transmission of HCV infection among people who inject drugs (PWID) and men who have sex with men (MSM) populations in Japan.

B. 研究方法

This is the retrospective cohort study conducted in collaboration between Hiroshima University and Osaka National Hospital. The subjects were HCV infected patients who were treated at Gastroenterology Department of National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Japan between January 2009 and February 2023. The HCV infected patients visiting abovementioned hospital from 2022 June to 2023 February were recruited prospectively with written consent whilst the patients who interrupted hospital visit until 2022 June were recruited retrospectively with opt-out system. All HCV patients with either PWID or MSM or both were recruited and grouped into Non-MSM PWID, MSM Non-PWID and MSM PWID respectively. HCV patients with neither PWID nor MSM were recruited randomly as Non-MSM Non-PWID group. Data from medical records was used to collect socio-demographic information. The stocked serum samples which had been collected before their anti-HCV treatment were used for laboratory analysis to be done in Hiroshima University. HCV RNA was extracted from stocked serum samples and HCV-core region (576 base pairs) was directly sequenced by Sanger method. Then, HCV genotype distribution was determined by phylogenetic tree analysis.

This study was approved by the Ethics Review Committee of Hiroshima University and the National Hospital Organization Osaka Medical Center (No. E-2634, E2022, 21121).

C. 研究結果

A total of 104 HCV infected patients were included in this study, in which 67.3% were male and the mean age of the subjects was 44.6 ± 8.5 years old. The overall prevalence of HIV coinfection and HBV coinfection in HCV infected patients were 45.2% and 2.9% respectively. (Table 1)

Among total 104 HCV infected patients, 26 Non-MSM PWID, 14 MSM PWID, 22 MSM Non-PWID and 42 Non-MSM Non-PWID were included (Figure 2).

Genotyping was able to determined in 94 patients. The HCV genotype distribution of patients by groups are showed in Figure 3. HCV genotype 2a (58%) is predominant followed by 2b (23%) and 1b (19%) in Non-MSM PWID. HCV genotype distribution in MSM PWID, MSM Non-PWID and Non-MSM Non-PWID are similar: 1b is predominant (82, 53% and 73%). HCV genotype 2c is found only in MSM PWID (9%) and MSM Non-PWID (12%).

In phylogenetic tree analysis, MSM Non-PWID and Non-MSM Non-PWID were separately distributed. Two distinct cluster cases among MSM PWID and MSM Non-PWID were closed each other in genotype 1b and 2c having the homology of 97.7-100% and 99.1-99.5% respectively (Figure 4).

D. 考察

By phylogenetic tree, HCV genotype distribution in Non-MSM PWID is different from other three groups, suggesting that HCV strains circulated within PWID population is not associated to other groups. The predominant genotype is 2a (58%) which is consistent with the previous report among PWIDs in Japan (3),(4).

HCV genotype distribution in MSM groups (MSM PWID and MSM Non-PWID) are the same and the cluster cases were found in genotype 1b and 2c. Moreover, the rarely reported HCV genotype 2c is exclusively found in MSM containing groups suggesting that MSM population has shared the same risk behavior and the sexual transmission is potentially higher than injection practice.

E. 結論

In our study, the same cluster of HCV strains was formed in MSM containing groups (MSM PWID and MSM Non-PWID), suggesting that HCV infection may be transmitted between PWID and Non-PWID through unsafe sexual behavior of MSM. Although the number of subjects in this study was limited, it is suggested that the MSM PWID and Non-MSM PWID is sharing different routes for HCV transmission in Japan. Therefore, not only PWID but also MSM population should be targeted in efforts for HCV micro-elimination in Japan.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

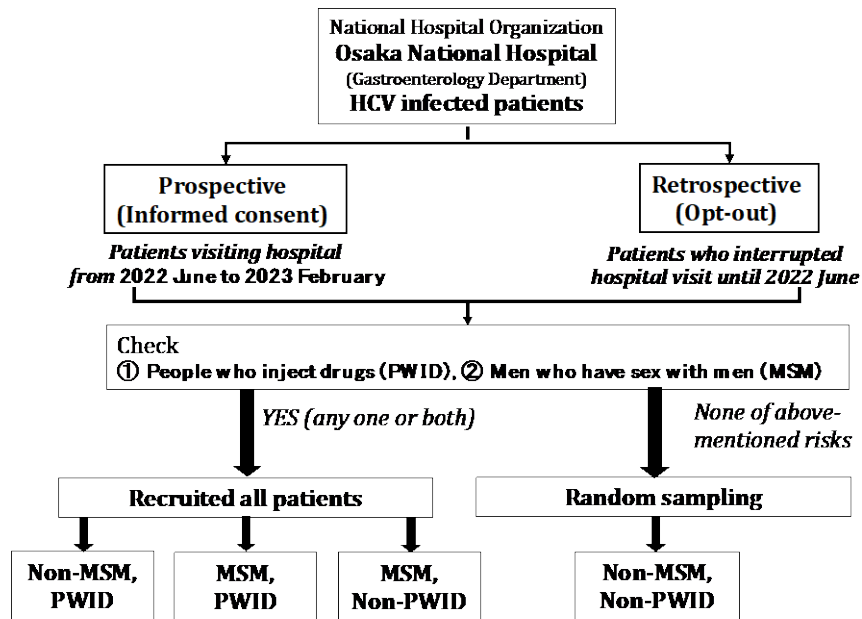
なし

References

1. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):Cd012021.
2. Jin F, Matthews GV, Grulich AE. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sexual Health*, 01 Feb 2017, 14(1):28-41.
3. Martin NK, Vickerman P, Hickman M, Patterson TL, Rand E, Abramovitz D, et al. Overlapping substance using high-risk groups and infectious diseases: how dynamic modelling can evaluate risk and target HIV prevention. *Addiction*. 2016;111(9):1512-5.
4. Satoh Y, Hino K, Kato T, Mizokami M, Yamashita S, Nakamura H, Okita K. Molecular epidemiologic analysis of hepatitis C virus infection in injecting drug users with acute hepatitis C in Japan. 08 October 2004.
5. Busschots D, Bielen R, Koc ÖM, Heyens L, Verrando R, de Galocsy C, et al. Hepatitis C reinfection in former and active injecting drug users in Belgium. *Harm Reduction Journal*. 2021;18(1):102.

Table 1: Characteristics of HCV Patients (N=104)

Characteristics	Total (N=104)	Non-MSM PWID (N=26)	MSM PWID (N=14)	MSM Non-PWID (N=22)	Non-MSM Non-PWID (N=42)
Male (n,%)	70 (67.3%)	15 (57.7%)	14 (100%)	22 (100%)	19 (45.2%)
Female (n,%)	34 (32.7%)	11 (42.3%)	0	0	23 (54.8%)
Mean Age (years)	44.6±8.5	43.7±7.7	43.1±7.2	45.8±8.1	45.8±10.9
Blood Transfusion (n,%)	27 (26.0%)	0	4 (28.6%)	1 (4.5%)	22 (52.4%)
Surgery (n,%)	16 (15.4%)	3 (11.5%)	2 (14.3%)	4 (18.0%)	7 (16.7%)
Tattoo (n,%)	12 (11.5%)	3 (11.5%)	2 (14.3%)	2 (9.0%)	5 (12.0%)
Piercing (n,%)	26 (25.0%)	5 (19.2%)	7 (50%)	6 (27.3%)	8 (19.0%)
Health care staff (n,%)	6 (5.8%)	0	1 (7.1%)	2 (9.0%)	3 (7.1%)
HIV+ (n,%)	47 (45.2%)	1 (30.8%)	14 (100%)	22 (100%)	10 (23.8%)
HBsAg+ (n,%)	3 (2.9%)	0	2 (14.3%)	1 (4.5%)	0
HBsAb+ (n,%)	31 (29.8%)	3 (11.5%)	10 (71.4%)	12 (54.6%)	6 (14.2%)
HBcAb+ (n,%)	38 (36.5%)	6 (23.0%)	13 (92.8%)	11 (50%)	8 (19.0%)



- Data from medical records was used to collect socio-demographic information and risk factors.
- Fresh or stocked serum samples were collected before anti-HCV treatment for laboratory analysis.

Figure 1: Flow of patient recruitment

		2010	Retrospective (Opt-out) 2022, June	Prospective (Informed Consent) 2023, February	Total
Recruited all patients	1. Non-MSM PWID		N= 17	N= 9	26
	2. MSM PWID		N= 0	N= 14	14
	3. MSM Non-PWID		N= 5	N= 17	22
Recruited by random sampling	4. Non-MSM Non-PWID		N=14	N= 28	42
	Total		36	68	104

Figure 2: Study patients distribution by sampling methods

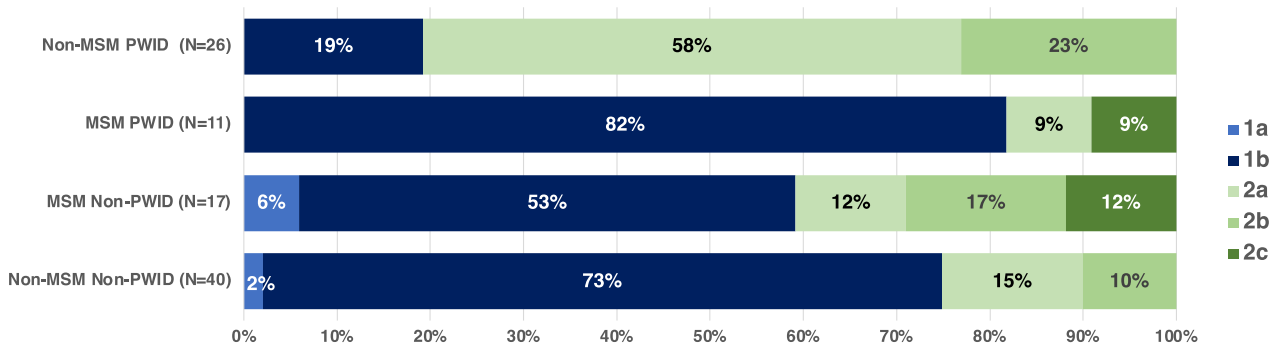


Figure 3: HCV genotype distribution of study patients by groups

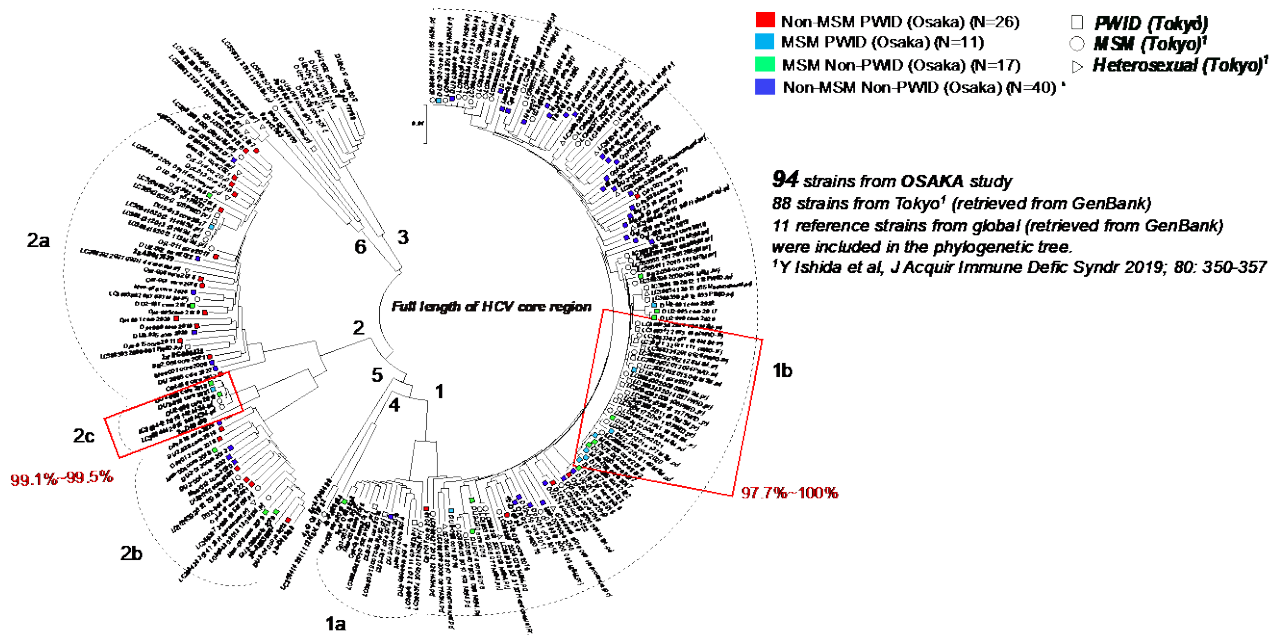


Figure 4: Phylogenetic tree analysis of hepatitis C virus by groups (N=94)